

УДК 612.017-022.532

ГЕНОТОКСИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НАНОКАРБОНОВИХ ТРУБОК*Є.Г. Підгулько¹, М.Г. Мардаревич²*¹Національний медичний університет імені О. О.Богомольця, бульва Т.Шевченка, 13, 01601, м. Київ, Україна^{1,2} Інститут гідробіології НАН України, просп. Героїв Сталінграда, 12, 04210, Україна

Карбонові нанотрубки (КНТ) – протяжні циліндричні структури діаметром від одного до декількох десятків нанометрів і завдовжки до декількох мікрон, складаються з однієї або декількох згорнутих в трубку гексагональних графітових площин (графенів) і закінчуються зазвичай півсферичною голівкою. Таким чином, карбонові НТ – це атомарна структура Карбону, у вигляді трубок з порожниною всередині. Розрізняють одно- і багатошарові карбонові НТ [2]. На даний час міститься велика кількість теоретичних робіт щодо перспектив застосування НТ у медицині і біотехнології, проте практичні розробки інтенсивно здійснюються в наступних напрямках:

- створення векторів у нанофармакології;
- молекулярна діагностика патологічних станів терапія;
- створення штучних тканин організму для трансплантації та протезування з використанням карбонових НТ.

Цілий клас застосувань КНТ пов'язаний з використанням їх як мікроконтейнерів. Як показали експерименти, відкриті КНТ мають капілярні властивості, тобто вони здатні накопичувати всередині речовини. Таким чином, нанотрубки можна використовувати як мікроскопічні контейнери для транспортування хімічно або біологічно активних речовин: білків, отруйних газів, компонентів палива і навіть розплавлених металів. Потрапивши всередину КНТ, атоми або молекули вже не можуть вийти назовні: кінці НТ надійно "запаяні", а карбонове ароматичне кільце дуже вузьке для більшості атомів. У такому вигляді активні атоми або молекули можна безпечно транспортувати. Потрапивши в місце призначення, КНТ розкриваються з одного кінця (а операції "запаювання" і "розпаювання" кінців НТ вже цілком під силу сучасним технологіям) і випускають свій вміст в строго визначених дозах. Застосування карбонових НТ в імунологічних, генотерапевтичних експериментах обумовлено нанометровим діаметром нанотрубок, тому проникнення їх в клітини може бути високо ефективним і не пошкоджуючим [1].

Специфічна молекулярно спрямована доставка терапевтичних агентів є дуже важливою для підбору ефективних доз та контролю захворювання, особливо в онкології, де хіміотерапевтичні засоби є високо цито- і генотоксичними. Спрямована доставка ліків за допомогою КНТ є більш ефективною в плані біодоступності, мінімізації побічних ефектів, зменшення токсичності для інших органів та зниження вартості лікування. Таким чином, основні напрямки застосування НТ в онкології також використовують для візуалізації та діагностики, цілеспрямованої доставки ліків, протипухлинної та генної терапії [3,5].

У цих дослідженнях піднімається питання про можливий канцерогенний ризик матеріалів, що містять КНТ, оскільки патогенність КНТ схожа на азбест. Міжнародною конференцією з гармонізації (ICH) в якості валідних маркерів для виконання біологічного моніторингу та ранньої індикації генотоксичної дії різноманітних факторів навколишнього середовища та фармакологічних препаратів, для вивчення індивідуального ризику формування клінічних ефектів у людини, в тому числі злоякісних новоутворень. В останні роки з цією метою широко використовується мікроядерний (МЯ) тест. Рівень МЯ в соматичних клітинах тварин визнаний стандартним біомаркером, що використовується в *in vivo* дослідженнях. МЯ за своїм походженням - ацентричні хромосомні/хроматидні фрагменти або цілісні хромосоми, що формують власну ядерну мембрану і подібні до материнського ядра, за винятком менших розмірів. Утворення МЯ відбувається під час

метафази, коли порушується прикріплення до ниток веретена поділу через відсутність або порушення центромери. Вважають, що таке порушення виникає внаслідок формування двониткових розривів ДНК або помилкової їх репарації в разі утворення ацентричних хромосомних чи хроматидних фрагментів.

Для дослідів були обрані концентрації 1,5 мг та 0,15 мг на тварину відповідно до даних літератури про вплив багатошарових КНТ на активацію перитоніальних макрофагів нелінійних мишей [4]. Так, показано, що доза КНТ 1,5 мг/тварину при внутрішньочеревному введенні експериментальним мишам була найвищою дозою, що не викликала гіперреакцію перитоніальних макрофагів і фагоцитоз із формуванням запального процесу в діапазоні досліджених доз 0,015 – 3 мг/ тварину. Доза 0,15 мг/тварину – найменша доза, що викликала активацію перитоніальних макрофагів. На 24 і 48 год після внутрішньочеревного введення досліджуваних НТ проводили мікроядерний тест. Проведені експерименти за допомогою методики одержання препаратів кісткового мозку мишей та аналізу частот мікроядер в незрілих еритроцитах кісткового мозку за допомогою проточного цитофлуориметру показали, що:

- КНТ в досліджуваних концентраціях 0,15 мг/тварину та 1,15 мг/тварину проявляли гостру токсичну дію на незрілі еритроцити кісткового мозку, чим негативно впливали на еритропоез. Про це свідчить підвищення частоти МЯ в ПХЕ у 2 рази у порівнянні з контролем.

- розвиток цитотоксичності не залежав від концентрації, оскільки спостерігалися майже однакові ефекти.

Отже, можна зробити припущення про те, що навіть за низької концентрації КНТ може відбуватися пряма дія на ядерну ДНК, яка призводить до утворення МЯ.

Література

1. Головенко М. Адресна доставка наносистемами лікарських засобів до головного мозку/ Головенко М., Ларіонов В. // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – № 4. –8 – 16 с.
2. Гусев А.И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. - 2-е изд. испр. – М.: Физматлит, 416 с.
3. Gabizon A, et al. Pharmacokinetics of pegylated liposomal Doxorubicin: review of animal and human studies. Clin Environ Health Perspect 2007; 115 (3): 397–P. 402.
4. Bottini M., Bruckner S., Nika K., et al. Multi-walled carbon nanotubes induce T lymphocyte apoptosis. Toxicology Letters. 2006; 106: 121–126.
5. Albertini R.J., Anderson D., Douglas G.R., Hagmar L., Hemminki K., Merlo F., Natarajan A.T., Norppa H., Shuker D.E., Tice R., Waters M.D., Aitio A. IPCS guidliness for the monitoring of genotoxic effects of carcinogenes in humans // Mutat. Res. – 2000. – Vol. 463. – P. 111-172.